

Reakciómechanizmusok vizsgálata elméleti módszerekkel– metodológiai fejlesztésektől az alkalmazásokig

Doktori értekezés tézisei

Daru János

Témavezetők:

Stirling András

MTA TTK, Szerves Kémiai Intézet

és

Tóth Gergely

Eötvös Loránd Tudomány Egyetem,

Fizikai Kémiai Tanszék

Eötvös Loránd Tudomány Egyetem

Kémia Doktori Iskola

Iskolavezető: Inzelt György

Elméleti és fizikai kémia,
anyagszerkezet-kutatás doktori program

Programvezető: Surján Péter

2015

1. Bevezetés

A számítógépes szimulációk és a kémiai reakciók elméleti modellezése egy rohamosan fejlődő tudományterület. Az elméleti kémia atomi szintű betekintést kínál a kémiai folyamatok megértéséhez és ezáltal új, hatékonyabb kémiai eljárások kifejlesztésének fontos eszközévé vált.

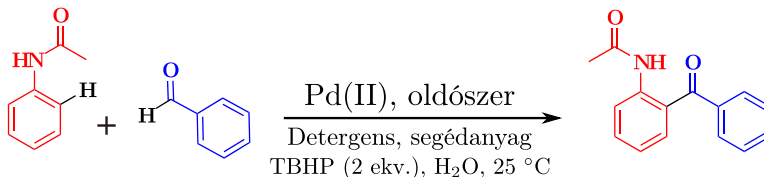
Az elméleti reakciómechanizmus kutatás különösen hasznos lehet a szintetikus reakciók mélyebb megértéséhez. Doktori értekezésem az említett területen végzett kutatásainkat összegzi.

A dolgozat első fejezete bemutatja az általunk alkalmazott elméleteket és módszereket, valamint összeveti azokat alternatív megközelítésekkel. A második fejezet szerves és fémorganikus reakciókkal kapcsolatos kutatásainkat tárgyalja. Novák Zoltán kutatócsoportjával együttműködésben három összetett reakció mechanizmusát vizsgáltuk meg. Továbbá behatóan tanulmányoztuk három intramolekuláris frusztrált Lewis-pár H_2 aktiválási reakcióját. A doktori disszertáció utolsó fejezete a reakció sebességi állandó számítás és reakciókoordináta optimalizálás témakörébe sorolható módszerfejlesztésünkön alapszik.

2. Eredmények

2.1. Palladium katalizált C–H aktiválás [1]

Kutatásunk során az acetanilid és benzaldehid, ^tbutil hidroxi-peroxid (TBHP) jelenlétében lejátszódó palládium katalizált C–H aktiválási és C–C kapcsolási reakcióját vizsgáltuk.



1. ábra. Az acetanilid és benzaldehid oxidatív kapcsolási reakciója

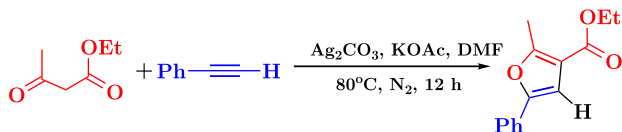
Mechanizmus kutatásunk legfontosabb konklúziói:

- a reakciósebességet meghatározó lépés a karbopalladálás
- a katalitikus sav-hatás azzal értelmezhető, hogy az aktív palládium-monoacetát komplex a disszociált acetát ligandumának protonálásán keresztül stabilizálódik
- a C–C kapcsolás bimetallikus palládium komplexen keresztül játszódik le
- a readuktív elimináció Pd(III)→ Pd(I) változással jelezhető

Az általunk javasolt mechanizmus összhangban áll a kísérletileg azonosított sebességhatározó lépéssel [7], valamint a hasonló körülmények mellett észlelt kétmagvú palládium komplexekkel[8].

2.2. Ezüst-ionok által katalizált furán szintézis [2]

Lei és munkatársai alkinek és β -keto észterek szelektív oxidatív kapcsolási reakciójával állítottak elő szubsztituált furán származékokat [9]. Az érdekes átalakítás mechanizmusát az etil-aceto-acetát és a fenil-acetilén reakcióján keresztül vizsgáltuk.



2. ábra. Az ezüst-katalizált C-H/C-H funkcionizálás

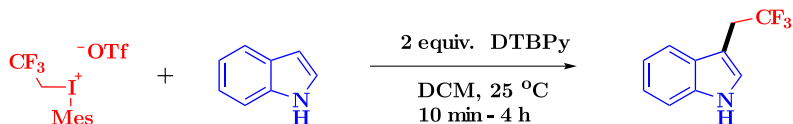
Számításaink a következő fontos eredményeket szolgáltatottak:

- a C–C kapcsolási reakció az etil-acet-acetátból képződő gyökös köztitermékeken és ezüst-fenil-acetiliden keresztül játszódik le
- a gyűrűzáródási lépés ionos mechanizmussal jellemezhető terminális alkinek esetén
- láncközi alkinek C–C kapcsolási reakciója nagyobb aktiválást igényel
- a ciklizációs lépés a láncközi alkinek esetén gyökös folyamat
- az ezüst ionok kettős szereppel rendelkeznek: gyökös inicializálás és a gyűrűzárás katalizálása
- az ezüst-furanil fémorganikus köztitermék a reakcióelegyben a savas feldolgozást megelőzően elbomlik

Az általunk javasolt mechanizmust megerősítették az ezüst-fenil-acetilid rezgési spektorszkópiáival történő azonosítása valamint az izotóp jelölési kísérletek. A gyökös köztitermékek jelenlétét gyökfogókkal végzett kísérletek igazolták.

2.3. Indolszármazékok trifluoretilezési reakciója [3]

Kíséleti együttműködő partnereink kifejlesztettek egy hatékony és szelektív szintetikus eljárást indolszármazékok 3-as helyzetben történő trifluoretilezésére. A 2,6-di-terc-butil piridin (DTBPy) alkalmazása nélkülözhetetlen volt a teljes kitermelés eléréséhez.



3. ábra. Indolszármazékok trifluoretilezési reakciója

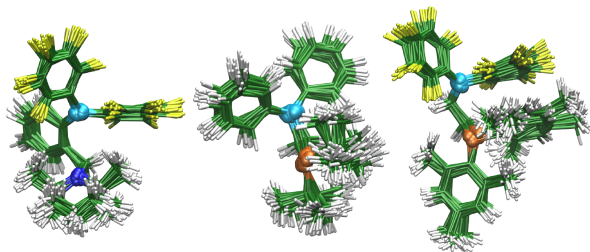
Az általunk felállított mechanisztikus kép a következőképpen összegezhető:

- a C–C kapcsolat a jodónium-ion közvetlen elektrofil támadásán keresztül játszódik le
- a DTBPy szerepe a reakcióban az elektrofil támadásból keletkező σ -komplex deprotonálása
- DTBPy alkalmazása nélkül dimerizációs mellékreakció játszódik le
- a kisebb szterikus zsúfoltsággal jellemezhető bázisok esetében N-trifluoretileződés megy végbe a reakció körülményei között

A veresengő N- és C-alkileződésen alapuló mechanizmusunk segítségével megjósolható az adott bázis és szubsztrát kombináció alkalmazhatósága. Ehhez az említett két elemi lépés gátjának kiszámolása szükséges.

2.4. Frusztrált Lewis-párok vizsgálata [4]

Intramolekuláris Frusztrált-Lewis párok H_2 aktiválási reakcióját ab initio molekula dinamikai szimulációk szabadenergia módszerek együttesével vizsgáltuk.



4. ábra. A vizsgált Frusztrált-Lewis párok reaktáns sokasága

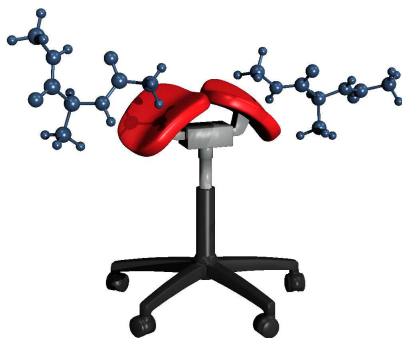
Vizsgálatainkból az alábbi következtetések adódtak:

- megerősítettük a korábbi statikus számítások által sugalt képet, azaz a kooperatív, koncertikus, heterolitikus hasítási mechanizmust
- az IRC konfigurációk szerkezeti paraméterei véges hőmérsékleten is relevánsak
- az aszinkronitás eredményeként a reakcióentalpia erőteljesen lokalizálódik a termékoldali protonon
- a translációs kinetikus energia fontos szerepet játszik a H_2 -molekula aktiválásában

2.5. Osztott nyereg elmélet – új módszer reakció sebességi állandó számítására [5]

Kifejlesztettünk egy elméletet és egy hatékony eljárást reakció sebességi állandók molekula dinamikán alapuló számítására. A módszerfejlesztés a következőekben foglalható össze:

- A sebességi állandót egy dinamikai k_{SD} és egy statikus mennyiség α_{RS}^{SD} szorzatára bontottuk
- Egy alkalmas reakciókoordinátából α_{RS}^{SD} egyszerűen számítható
- k_{SD} -t rövid, a nyereg-régióból indított molekuladinamikai szimulációk segítségével számítatjuk
- a Bennett–Chandler típusú módszerek [10] analitikusan levezethetők az általunk javasolt módszerből.
- a módszert numerikus szimulációk segítségével teszteltük
- a szükséges trajektóriák számának összehasonlítása alapján módszerünk hatékonyabb az effective positive flux módszernél

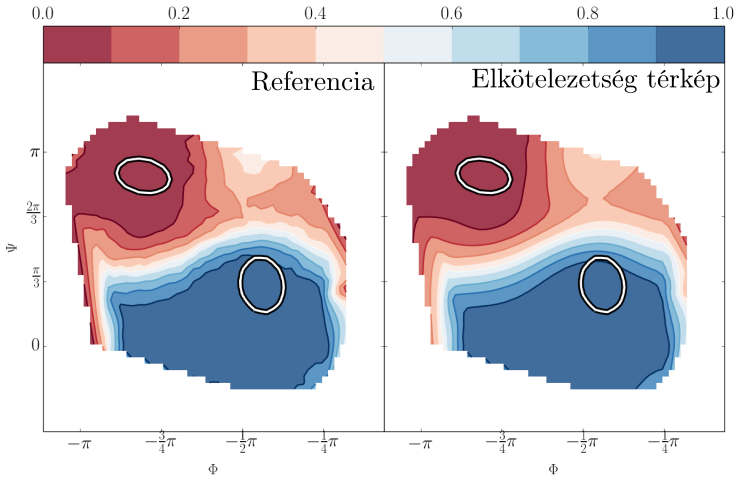


5. ábra. Osztott nyergű szék – az elméletünkben jelentkező osztott állapotok illusztrálására

2.6. Elkötelezettség térkép kollektív változó [6]

A megfelelő reakciókoordináta elengedhetetlen a sebességi állandó számítási módszerek alkalmazásához. Egy új eljárást javasoltunk egy általánosan elfogadott reakciókoordináta, a dinamikai elkötelezettség reprezentációjára [10]. Vizsgálataink a következő fontos lépéseket követték:

- tulajdonság térkép változót javasoltuk a dinamikai elkötelezettség reprezentációjára
- a reprezentáció alkalmasságát numerikus szimulációkkal teszteltük
- új algoritmust javasoltunk az elkötelezettség számítások kiinduló konfigurációjának mintavételezésére
- a kollektív változó konvergenciáját két mintavételezést elősegítő módszerrel kombinálva vizsgáltuk



6. ábra. A dinamikai elkötelezettség rácsalapú és tulajdonság térkép reprezentációban az alanin dipeptid molekula konformációs egyensúlyának vizsgálatára

3. A doktori értekezés alapját képező munkák

- [1] F. Szabó, J. Daru, D. Simkó, T. Zs. Nagy, A. Stirling, Z. Novák, „Mild Palladium-Catalyzed Oxidative Direct ortho-C–H Acylation of Anilides under Aqueous Conditions”, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 685.
- [2] J. Daru, Zs. Benda, Á. Póti, Z. Novák, A. Stirling, „Mechanistic Study of Silver-Mediated Furan Formation by Oxidative Coupling”, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15395.
- [3] G. L. Tolnai, A. Székely, Z. Makó, T. Gáti, J. Daru, T. Bihari, A. Stirling, Z. Novák, „Efficient Direct 2,2,2-Trifluoroethylation of Indoles via C–H Functionalization”, *Chem. Commun.* **2015** DOI: 10.1039/c5cc00519a
- [4] J. Daru, I. Bakó, A. Stirling, I. Pápai, „AIMD modelling of frustrated Lewis pairs”, manuscript in preparation
- [5] J. Daru, A. Stirling, „Divided Saddle Theory: A New Idea for Rate Constant Calculation”, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1121.
- [6] J. Daru, G. Tóth, „Committer map collective variable”, manuscript in preparation

4. Irodalmi hivatkozások

- [7] W. Y. Chan, Z. Zhou, W. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2999.
- [8] X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837.
- [9] C. He, S. Guo, J. Ke, J. Hao, H. Xu, H. Chen, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5766.
- [10] P. G. Bolhuis and C. Dellago, in *Rev. Comp. Chem.*, edited by K. B. Lipkowitz (Wiley, New York, 2010), Vol. 27, pp. 111–202